

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7151>

## Comparación de diferentes escalas de puntuación con base en los criterios diagnósticos del síndrome DRESS y determinación de sus características clínicas\*

### *Comparison of different scoring scales from diagnostic criteria and determination of clinical features of DRESS syndrome.*

María Emilia Rossi,<sup>1</sup> Sergio Gabriel Carbia,<sup>2</sup> Verence Balseiro,<sup>1</sup> Daniela Victoria Villanueva,<sup>3</sup> María Agustina Rodríguez-Scarso,<sup>4</sup> Roberto Ricardo Glorio,<sup>5</sup> Olga Gabriela Pérez,<sup>6</sup> Marcela Beatriz Marrero<sup>7</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar las características clínicas del síndrome DRESS de nuestra población en estudio y comparar las cuatro escalas de puntuación con base en diferentes criterios diagnósticos elaborados para esta enfermedad.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional, retrospectivo y transversal de pacientes con síndrome DRESS en Argentina sobre una población de 674 farmacodermias diagnosticadas clínicamente e histopatológicamente en el periodo 2007-2020. Se insistió en la comparación de sus criterios diagnósticos: Bocquet, J-SCAR y RegiSCAR: puntaje de validación y notificación e inclusión de casos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 18 pacientes. Se observó predominio femenino (media 34 años) y 8/18 pacientes manifestaron un rápido inicio del cuadro ( $\leq 15$  días). La carbamazepina fue el fármaco más implicado. La fiebre, el exantema agudo pruriginoso, las poliadenopatías, el edema facial y el daño hepático fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. En los resultados de los exámenes de laboratorio predominó la leucocitosis con eosinofilia y el aumento de transaminasas hepáticas. De los criterios evaluados ambos RegiSCAR resultaron las escalas de puntuación más útiles.

**CONCLUSIONES:** Se determinó, entre las escalas de puntuación, a los RegiSCAR como los más útiles, en especial la notificación e inclusión de casos. Consideramos de poca aplicación en nuestro país de los criterios J-SCAR y sólo deberían considerarse ante la sospecha de reactivación viral con eosinofilia y síntomas sistémicos (VRESS.) Finalmente proponemos modificaciones en algunos puntos de los criterios que consideramos poco claros.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome DRESS; eosinofilia; leucocitosis.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the clinical characteristics of DRESS syndrome in our study population and compare 4 different scoring scales from diagnostic criteria of this syndrome.

**MATERIALS AND METHODS:** Observational, retrospective and cross-sectional study of patients with DRESS syndrome in Argentina. The study included 674 patients who were diagnosed as having an adverse cutaneous drug reaction diagnosed by clinical and histopathology judgment during the period 2007-2020. We emphasized in the

\* Premio Mejor Review sobre temas afines, XX Congreso Argentino Multidisciplinario en Alergia, Asma e Inmunología 2020. Buenos Aires, Argentina.

<sup>1</sup> Médicas concurrentes.

<sup>2</sup> Director de la Carrera de Especialistas en Dermatología. Profesor titular, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Jefa de residentes.

<sup>4</sup> Jefa de trabajos prácticos.

<sup>5</sup> Subdirector de la Carrera de Especialistas en Dermatología. Profesor regular adjunto, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

<sup>6</sup> Médica de planta. Servicio de Anatomía Patológica.

<sup>7</sup> Jefa a cargo del Servicio.

Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos José María Penna, Buenos Aires, Argentina.

**Recibido:** marzo 2021

**Aceptado:** mayo 2021

#### Correspondencia

Sergio Gabriel Carbia  
sergiocarbia67@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Rossi ME, Carbia SG, Balseiro V, Villanueva DV, Rodríguez-Scarso MA, Glorio RR, Pérez OG, Marrero MB. Comparación de diferentes escalas de puntuación con base en los criterios diagnósticos del síndrome DRESS y determinación de sus características clínicas. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 888-898.

comparison of diagnostic criteria: Bocquet, J-SCAR and RegiSCAR (Validation scoring and Notification and inclusion of cases).

**RESULTS:** There were included 18 patients. The research has shown a prevalence of DRESS syndrome among women (average of diagnosis: 34 years old). 8/18 patients had an acute onset ( $\leq 15$  days). Carbamazepine was the most implicated drug. Fever, pruritic rash with polyadenopathy, facial edema, and liver involvement were the most frequent clinical manifestations. At the biochemical level, we found leukocytosis with eosinophilia and increased liver transaminases. Both RegiSCAR were the most effective method to evaluate criteria.

**CONCLUSIONS:** Both RegiSCAR were the most efficient, in special notification and inclusion of cases. We consider of little application in our country the J-SCAR criteria and it should only be considered when VRESS (viral reactivation with eosinophilia and systemic symptoms) is suspected. Finally, we propose modifications in some points of the criteria that we consider unclear.

**KEYWORDS:** DRESS syndrome; Eosinophilia; Leukocytosis.

## ANTECEDENTES

Las reacciones adversas cutáneas graves a fármacos son infrecuentes, pero pueden ocasionar morbilidad y mortalidad importantes y generar secuelas. La reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), también conocida como síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS, *drug induced hypersensitivity syndrome*), es una de ellas, pudiendo generar hipereosinofilia, daño sistémico grave y alcanzar una mortalidad del 10%.<sup>1,2,3</sup>

Múltiples criterios diagnósticos se han estandarizado. Bocquet y su grupo (1996)<sup>4</sup> propusieron inicialmente los criterios a los que posteriormente se sumaron los elaborados por los grupos: japonés [J-SCAR (*Japanese – Severe Cutaneous Adverse Reaction*), 2007]<sup>5</sup> y europeo (RegiSCAR (*Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*) con sus dos diferentes escalas de puntuación: puntaje de validación (2014)<sup>6</sup> y notificación e inclusión de casos (2007)].<sup>7</sup> **Anexos 1 al 4**

El objetivo de este trabajo fue determinar las características clínicas del síndrome DRESS de nuestra población en estudio y comparar las cuatro escalas de puntuación con base en diferentes criterios diagnósticos elaborados para esta enfermedad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y transversal. Se realizó un tipo de muestreo consecutivo, no probabilístico, y los pacientes de la muestra fueron seleccionados por dermatólogos pertenecientes al Hospital José María Penna de la ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina, del 1 de septiembre de 2007 al 31 de agosto de 2020.

Para determinar el número total de pacientes se realizó una búsqueda en los libros de interconsulta e histopatología, historias clínicas (manuales y computadas) y presentaciones de casos en actividades académicas en el servicio de dermatología. Además, se extendió la búsqueda

da de historias clínicas a los servicios de clínica médica y terapia intensiva del hospital.

Se registró la distribución de los pacientes en cuanto a edad y sexo, fármacos atribuibles al origen de la enfermedad, padecimientos de base por los que recibieron las medicaciones desencadenantes del síndrome, periodo de latencia (desde la ingesta del fármaco hasta la aparición del cuadro), prevalencia de manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio (incluyendo reactivaciones virales por serología) y órganos internos predominantemente afectados, evolución y tratamiento indicado.

Como pautas de inclusión se utilizaron cuatro escalas de puntuación basadas en los criterios diagnósticos del síndrome DRESS [Bocquet, J-SCAR y RegiSCAR (puntaje de validación y notificación e inclusión de casos)]. Para establecer el diagnóstico del síndrome DRESS se consideraron los enunciados establecidos por los mencionados grupos de trabajo. **Anexos 1 al 4**

Los datos se vaciaron en una ficha en formato Excel diseñada a tal fin que incluyó: anamnesis incluyendo algoritmo de Naranjo que evalúa la probabilidad de que una reacción adversa se deba al fármaco, examen físico completo con registro total de las lesiones cutáneo-mucosas, exámenes de laboratorio [hemograma completo con fórmula, hepatograma, urea, creatinina, tiempo de Quick, VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) y orina completa]. ANA (*antinuclear antibodies*) y hemocultivos según la enfermedad de base o intercurrente. Serologías (VIH, hepatitis A, B y C, citomegalovirus, Epstein-Barr y herpes virus I y II). Estudio histopatológico de las biopsias de las lesiones cutáneas (incluidas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina) con resultado de toxidermia medicamentosa. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows versión 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos).

## RESULTADOS

La población blanco se constituyó con 674 casos de farmacodermias diagnosticadas clínica e histopatológicamente, sobre la que se analizó una población accesible de 31 pacientes con reacciones adversas cutáneas graves a fármacos, entre los que se seleccionaron como muestra 18 casos con síndrome DRESS. Los restantes casos de reacciones adversas cutáneas graves a fármacos no incluidos en el estudio fueron 6 pacientes con pustulosis exantemática febril aguda (PEGA), 3 casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), 2 de necrólisis epidérmica tóxica (NET) y 2 de síndrome de superposición SSJ-NET.

Se evaluaron 18 pacientes con síndrome DRESS sobre una población blanco de 674 farmacodermias (2.6%), en 31 casos con reacciones adversas cutáneas graves a fármacos (58%).

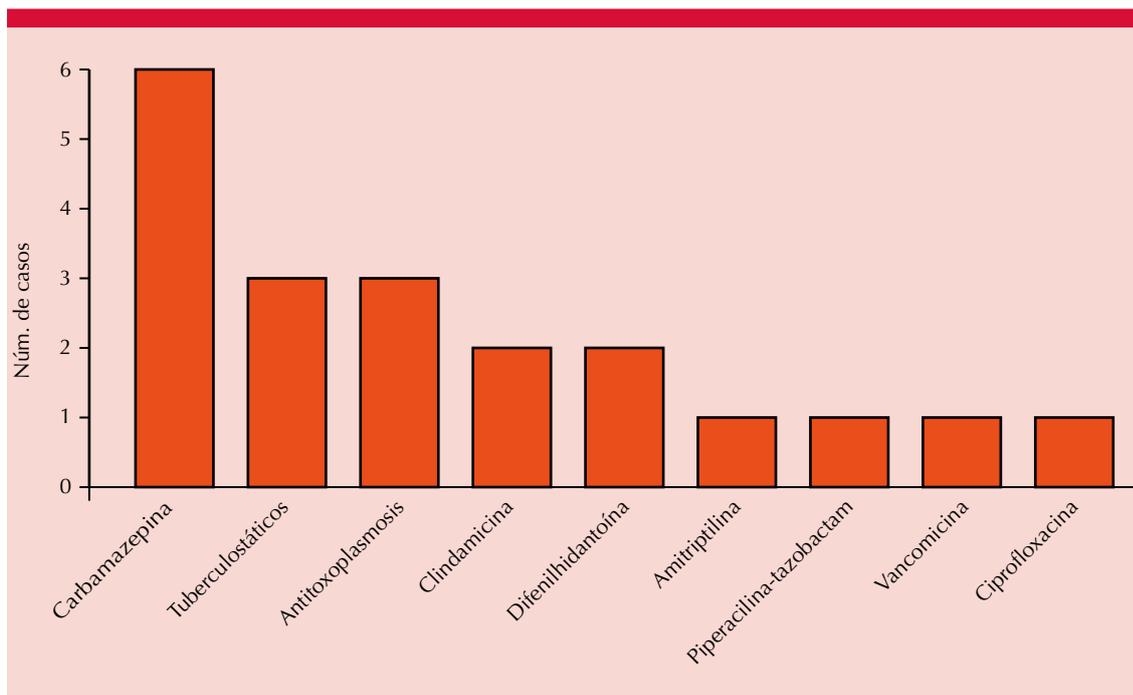
En cuanto a la edad la media aritmética (X) fue de 34.83 años [(intervalo de 17 a 58 años e intervalo de confianza calculado con  $\alpha = 0.05\%$  (intervalo de confianza de 95% -IC95%-: 28.17-41.49)].

La distribución por sexos mostró un notable predominio femenino (88.8%) (IC95%: 86.51-91.25%) en relación con el masculino (11.1%) (IC95%: 10.85-11.55).

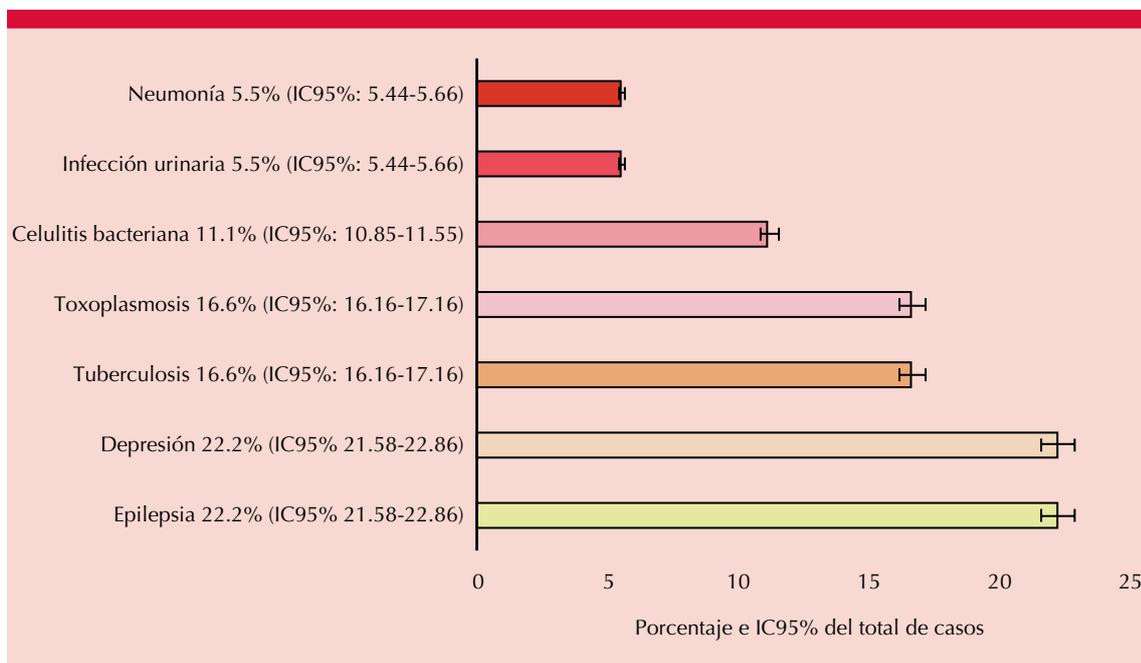
En cuanto a los fármacos desencadenantes del síndrome los más frecuentes fueron: carbamazepina, fármacos antituberculosos y antitoxoplasmosis. **Figura 1**

Las enfermedades de base que motivaron la administración de medicaciones que actuaron como desencadenantes del cuadro se resumen en la **Figura 2**.

En relación con el periodo de latencia (desde la ingesta del fármaco hasta la aparición del cuadro



**Figura 1.** Fármacos causantes de síndrome DRESS (18/674 farmacodermias).



**Figura 2.** Enfermedad de base de 18 pacientes con síndrome DRESS.

clínico) la media aritmética (X) fue 16.66 días (intervalo de 2 a 60 días, IC95%: 10.04-23.18).

Entre las manifestaciones clínicas destacaron exantema morbiliforme, fiebre y prurito (**Cuadro 1**) y los órganos internos predominantemente afectados fueron el hígado y el riñón. **Cuadro 2**

Los resultados de laboratorio más prevalentes se enlistan en la **Figura 3**.

El porcentaje de pacientes con sospecha de síndrome DRESS que se consideraron positivos acordes a las cuatro escalas de puntuación con base en los criterios diagnósticos se mencionan en el **Cuadro 3**.

**Cuadro 1.** Manifestaciones clínicas en 18 pacientes con síndrome DRESS

	Número de casos	IC95%
Exantema morbiliforme	18	86.51-91.25
Fiebre	18	86.51-91.25
Prurito	16	86.51-91.25
Adenopatías (dos o más sitios)	15	81.11-85.55
Edema facial	13	70.29-74.15
Hepatomegalia	8	43.23-45.65
Afección mucosa oral	6	32.40-34.26
Queilitis	4	21.58-22.86
Edema de manos	3	16.16-17.16
Púrpura	2	10.85-11.55
Ictericia	2	10.85-11.55

**Cuadro 2.** Afectación de órganos internos en 18 pacientes con síndrome DRESS

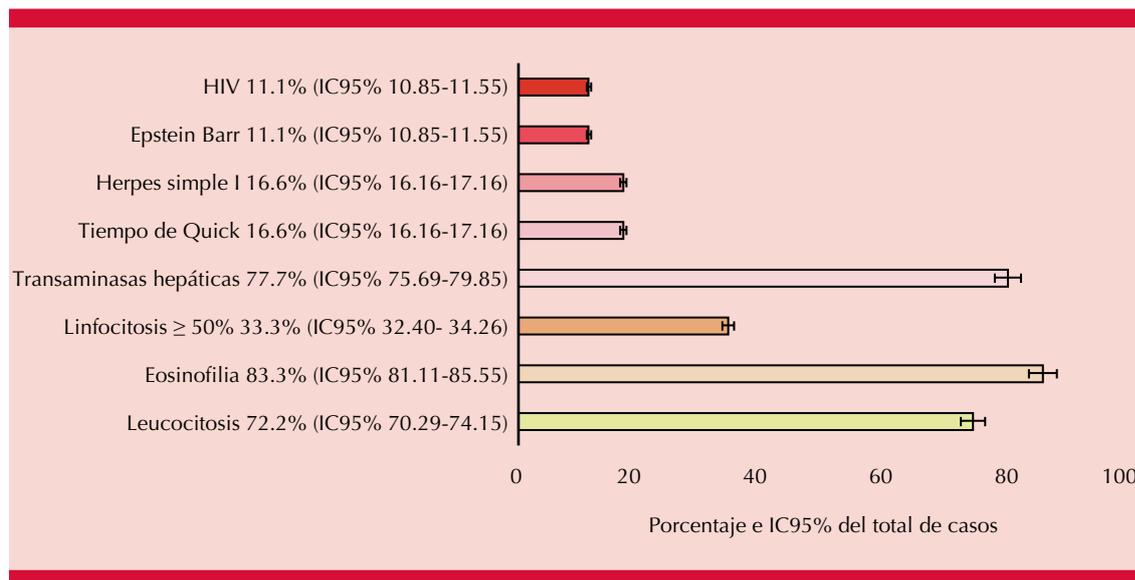
	Número de casos	IC95%
Hígado	14	75.69-79.85
Riñón	3	16.16-17.16
Sistema nervioso central	2	10.85-11.55
Pulmón	1	5.44-5.66

La distribución de los pacientes con respecto al tratamiento indicado fue la siguiente: corticoides sistémicos (66.6%) (IC95%: 64.87%-68.45%), antihistamínicos (55.5%) (IC95%: 54.05%-57.05%) e inmunoglobulina endovenosa (22.2%) (IC95%: 21.58%-22.86%). Todos los pacientes tuvieron alivio completo pasados los 14 días.

## DISCUSIÓN

La incidencia del síndrome DRESS se estima en 1 cada 1000 a 10,000 individuos expuestos al fármaco inductor.<sup>8</sup> Intervienen en su patogenia la predisposición genética, la activación del sistema inmunitario debido a la interacción del fármaco con receptores inmunológicos (HLA, TCR) y la reactivación viral.<sup>1,2,9</sup> De esta última, el HSV VI fue inicialmente el más implicado motivando su inclusión como criterio diagnóstico en el J-SCAR.<sup>5</sup> Sin embargo publicaciones posteriores han observado que la reactivación de otros virus de la familia herpes (HSV I, II y VII, citomegalovirus, Epstein-Barr y varicela zoster)<sup>10,11</sup> o de otras familias virales (VIH,<sup>12</sup> parvovirus B-19,<sup>13</sup> influenza A<sup>14</sup> y SARS-CoV-2<sup>15</sup>) también puede ser inductores de síndrome DRESS.

A diferencia de otros trabajos, este estudio reveló un notable predominio femenino en los casos estudiados. Las causas infecciosas y psiquiátricas fueron las enfermedades de base que motivaron la administración del fármaco causal del síndrome DRESS. Al igual que en otra serie,<sup>16</sup> la carbamazepina fue el fármaco más implicado seguido de fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) y antitoxoplasmosis (sulfadiazina y pirimetamina). En cuanto al periodo de latencia, 10 casos (55.5%) coincidieron con lo sostenido que el síndrome DRESS usualmente inicia a partir del día 15 desde el consumo del fármaco responsable, aunque nuestra serie registró 8 casos (44.4%) de comienzo temprano, similar a lo expresado



**Figura 3.** Resultados de laboratorio de 18 pacientes con síndrome DRESS.

**Cuadro 3.** Comparación de criterios diagnósticos en 18 pacientes con síndrome DRESS

Criterios		Núm. de pacientes	Media (X)	IC95% (%)
Bocquet y col.		7/18	2.38	37.81-39.95
J-SCAR (grupo japonés)	DRESS atípico	15/18	5	81.11-85.55
	DRESS típico	0	-	-
RegiSCAR puntaje de validación	5 criterios	6/18	-	64.87-68.45
	≥ 6 criterios	12/18	-	32.40-34.26
	≥ 5 criterios	18/18	6,05	-
RegiSCAR notificación e inclusión de casos		18/18	6.78	-

recientemente por Soria y colaboradores en cuanto a la existencia de un grupo de personas que manifiestan un síndrome DRESS de inicio rápido (menos de 15 días).<sup>17</sup> En términos clínicos, coincidiendo con la bibliografía,<sup>1,5,14,18,19</sup> el exantema morbiliforme pruriginoso febril con edema facial, las poliadenopatías y ocasional daño de la mucosa oral y labios fueron el cuadro clínico predominante. En los resultados de laboratorio, la leucocitosis con eosinofilia y ocasional linfocitosis ≥ 50% más aumento de transaminasas

hepáticas fueron los datos relevantes, destacando la caída del tiempo de Quick como indicador de insuficiencia hepática. Como en otros trabajos, los corticoides sistémicos y los antihistamínicos fueron los fármacos más prescritos como tratamiento.<sup>16,17</sup> Respecto a la reactivación viral (IgM), detectamos positividad para HSV I y Epstein-Barr en 5/18 pacientes. Si bien se ha implicado al HSV VI como el principal mitógeno linfocitario provocador del síndrome DRESS, la dificultad de su medición en nuestro país (PCR de ADN viral

en muestras de sangre periférica o biopsias de piel) nos planteó un problema al momento de elaborar los criterios J-SCAR. Justamente, con respecto al análisis de los criterios diagnósticos, surgieron las siguientes aseveraciones:

1. A diferencia de Kim y Koh,<sup>20</sup> los criterios de Bocquet y su grupo resultaron de poca utilidad diagnóstica, probablemente debido a la obligatoriedad del hallazgo de hipereosinofilia ( $\geq 1500$ ). Esta situación fue especialmente evidente al momento de valorar la hipereosinofilia en pacientes con leucopenia, como ocurrió con 2 de nuestros pacientes con SIDA, quienes, a pesar de mostrar eosinófilos en sangre periférica de 12 y 20%, no alcanzaron a medir un número total  $\geq 1500$ . Otro problema adicional fue el recuento de linfocitos atípicos  $\geq 5\%$  en sangre periférica. Estos últimos, mejor denominados linfocitos activados o virocitos, al ser evaluados en frotis de sangre periférica requieren usualmente la asistencia del servicio de hematología porque son escasamente informados en los protocolos automatizados de laboratorio. Además, al estar los linfocitos estimulados de manera aguda por un virus, pueden transformar su morfología a células muy pleomórficas con nucléolos grandes similares a los blastos de las leucemias o linfomas en fase leucémica (como la micosis fungoide al pasar a síndrome de Sézary) pudiendo provocar confusión al interpretar un informe.<sup>21</sup> Esta linfocitosis es clásica de la mononucleosis infecciosa, enfermedad de adolescentes en la que la linfocitosis  $\geq 50\%$  (atípicos  $\geq 10\%$ ) se considera de valor diagnóstico.<sup>22</sup> Este valor de corte, no considerado por Bocquet y su grupo en sus criterios, plantea otro problema interpretativo porque valores de hasta 2% (adultos) y del 5 al 6% (niños)<sup>21</sup> se consideran normales.

2. Con respecto al J-SCAR su inflexibilidad en la escala de puntuación (para ser DRESS típico debe tener obligatoriamente 7/7 criterios) asociada con la escasa disponibilidad en nuestro país de

la medición de PCR para HSV VI y la necesidad de hematología de guardia para el recuento de linfocitos atípicos  $\geq 5\%$  en sangre periférica fueron trabas insalvables.

En acuerdo con Roujeau y Dupin<sup>23</sup> de que el fármaco es necesario para la aparición de síndrome DRESS mientras la reactivación viral no, creemos que el J-SCAR debería únicamente considerarse ante síndrome DRESS coasociado con virus, un subtipo denominado VRESS (*Viral Reactivation with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).<sup>12</sup> Adicionalmente proponemos modificar el enunciado de estos dos criterios a:

- a. Reactivación viral a virus comunicados como inductores de síndrome DRESS [determinado en sangre periférica o biopsias de piel debiendo aclararse el método necesario (por ejemplo, PCR para HSV VI)].
- b. Linfocitos atípicos (virocitos)  $\geq 10\%$  (niños) (similar valor al considerado en mononucleosis infecciosa) y  $\geq 5\%$  (adultos) valorados en frotis de sangre periférica.

3. Confirmar la utilidad del RegiSCAR puntaje de validación a pesar de ser el más engorroso en su medición por mostrar diferentes variables de valoración desde el -1 al +2, considerar el recuento de linfocitos atípicos sin considerar porcentual, determinar de manera incompleta los diagnósticos alternativos a excluir a través de investigaciones biológicas (ANA, hemocultivos, serologías para hepatitis A, B y C, serologías para micoplasma y clamidia),<sup>6</sup> informándose rara vez la exclusión de otras infecciones a través de serologías, PCR o ambas y considerar la puntuación 5 en un área gris entre síndrome DRESS probable y definido (provocando confusión y falta de uniformidad en los estudios al considerarse 4,<sup>13</sup> 5<sup>1</sup> o hasta 6<sup>3</sup> puntos los necesarios para su diagnóstico).

4. Jerarquizar la utilidad del RegiSCAR notificación e inclusión de casos porque al ser pacientes inicialmente evaluados por profesionales de salud de guardia médica no especializados en dermatología o alergia, tiene la ventaja de su fácil aplicación, en especial, con los tres criterios necesarios de exantema agudo y febril atribuible al consumo de un fármaco, que hará sospechar al profesional la necesidad de solicitar un hemograma y hepatograma de urgencia.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio permitió reconocer las características clínicas de los pacientes con síndrome DRESS en una región de Argentina. Como en otros trabajos previamente publicados, la carbamazepina resultó el fármaco más implicado y el cuadro clínico predominante fue el exantema morbiliforme priginoso febril con edema facial asociado con leucocitosis con eosinofilia y elevación de transaminasas hepáticas.<sup>2,7,14</sup> Como dato adicional relevante, el 44.4% de los casos inició antes de los 15 días posteriores al consumo del fármaco.

De la comparación de los criterios diagnósticos surgieron las siguientes conclusiones: Bocquet resultó de poca utilidad; J-SCAR de escasa aplicación en nuestro país y únicamente deberían considerarse ante sospecha de reactivación viral con eosinofilia y síntomas sistémicos y ambos RegiSCAR resultaron los más eficientes. De ellos, destacamos notificación e inclusión de casos, debido a su fácil aplicación por parte de cualquier profesional de salud de guardia externa, usual receptor en la atención inicial de estos pacientes.

El presente trabajo permite identificar a los pacientes que manifestarán síndrome DRESS y a los criterios diagnósticos de mayor utilidad adecuados al contexto de Argentina. Su conocimiento y aplicación permitirá un diagnóstico temprano que ayudará a iniciar el adecuado y rápido tratamiento.

## Agradecimientos

A la Dra. Julieta Ruiz Beguerie por su valiosa colaboración en la corrección del trabajo.

## REFERENCIAS

1. Parra IH, La Forgia MP, Noguera M, Papale RM, et al. Grupo de reacciones adversas a fármacos de la Sociedad Argentina de Dermatología. Guía de evaluación, diagnóstico y tratamiento de las reacciones cutáneo mucosas graves más frecuentes. *Soc Arg Dermatol* 2020; 1 (1): 21-29.
2. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie Allanore L, Liss Y et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169 (5): 1071-1080. <https://doi.org/10.1111/bjd.12501>.
3. Silva-Feistner M, Ortiz E, Rojas-Lechuga MJ, Muñoz D. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88 (1): 158-163. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.010>.
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 250-257. doi: 10.1016/s1085-5629(96)80038-1.
5. Shiohara T, Lijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156 (5): 1083-108. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x.
6. Kardaun SH, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Comments on: DRESS syndrome (letter). *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (5): 1000-1000e2. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.053. Epub 2014 Oct 15.
7. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie Allanore L, Halevy S et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? (correspondence). *Br J Dermatol* 2007; 156 (3): 609-611. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x.
8. Sandhu S, Neema S, Vashisht D, Venugopal R et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A single center descriptive observational study. *Dermatol Ther* 2020; 14: e14670. doi: 10.1111/dth.14670.
9. Martínez-Cabriales SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): How far have we come? *Am J Clin Dermatol* 2019; 20 (2): 217-236. doi: 10.1007/s40257-018-00416-4.
10. Kano Y, Horie C, Inaoka M, Tadashi I et al. Herpes zoster in patients with drug induced hypersensitivity syndrome/DRESS (letter). *Acta Derm Venereol* 2012; 92 (2): 206-7. doi: 10.2340/00015555-1317.

11. Acharki M, Ponsoda P, Veyrac M, Kanouni N et al. Febrile jaundice revealing DRESS syndrome with viral reaction to herpes simplex 1 and 2. *Acta endoscópica* 2004;34:335-339.
12. Almudimeegh A, Rioux C, Ferrand H, Crickx B et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, or virus reactivation with eosinophilia and systemic symptoms as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with HIV? *Br J Dermatol* 2014; 171 (4): 895-898. doi: 10.1111/bjd.13079.
13. Cura MJ, Torre AC, Cueto Sarmiento KY, Bollea Garlatti ML, et al. Reticular rash in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a clue to parvovirus B19 reactivation? *JAAD Case Rep* 2018; 4 (7): 728-732. doi: 10.1016/j.jdc.2018.03.024.
14. Girijala RL, Ramamurthi A, Wright D, Kwak Y, et al. DRESS syndrome associated with influenza virus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2019; 32 (2): 277-278. doi: 10.1080/08998280.2019.1576094.
15. Riveiro V, Rodríguez Nuñez N, Méndez Brea P, Valdés L. Síndrome DRESS en paciente con enfermedad por SARS-Cov-2. *Open Respir Arch* 2020. <https://doi.org/10.106/j.ospresp.2020.06.006>.
16. Lee JY, Lee SY, Hahm JE, Ha JW, et al. Clinical features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a study of 25 patients in Korea. *Int J Dermatol* 2017; 56 (9): 944-951. doi: 10.1111/ijd.13667.
17. Soria A, Bernier C, Veyrac G, Barbaud A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82 (3): 606-611. doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.036.
18. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS) / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an update in 2019. *Allergol Int* 2019; 68 (3): 301-308. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.006.
19. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (4): 229-253. doi: 10.18176/jiaci.0480.
20. Kim DH, Koh YI. Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Allergy Asthma Immunol* 2014; 6 (3): 216-221. doi: 10.4168/aair.2014.6.3.216.
21. Terry Leonard NR, Orietta Mediaceja V, Noa López MV, Sánchez Frenes P. Valor semiológico del frotis de sangre periférica en el estudio de las enfermedades virales. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2016; 63 (3): 160-165.
22. Lennon P, Crotty M, Fenton JE. Infectious mononucleosis. *BMJ* 2015; 21:350. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1825>
23. Roujeau JC, Dupin N. Virus reactivation in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Results from a strong drug-specific immune response. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (3): 811-812. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.027.

## ANEXOS

### Anexo 1. Criterios diagnósticos de Bocquet y su grupo<sup>4</sup>

#### Los tres deben estar presentes

1. Erupción cutánea
2. Anormalidades hematológicas
  - i) Eosinofilia  $\geq 1.5 \times 10^9/L$
  - ii) Linfocitosis atípica
3. Afectación sistémica
  - i) Adenopatías  $\geq 2$  cm de diámetro
  - ii) Hepatitis (transaminasas  $\geq 2$  N)
  - iii) Nefritis intersticial
  - iv) Neumonitis intersticial
  - v) Carditis

**Anexo 2.** Criterios de diagnóstico J-SCAR (grupo japonés)<sup>5</sup>

1. Exantema que aparece luego de tres semanas de iniciado el fármaco
2. Persistencia de síntomas luego de dos semanas
3. Fiebre
4. Alteraciones hepáticas (ALT  $\geq$  100)
5. Alteraciones leucocitarias (al menos una) a. Leucocitosis ( $\geq$  11100). b. Linfocitosis atípica ( $\geq$  5%). c. Eosinofilia ( $\geq$  1500)
6. Linfadenopatías
7. Reactivación de HHV 6

Valoración JScar:

con 7 criterios se considera un síndrome DRESS típico

con 5 criterios DRESS atípico

$\leq$  4 criterios pensar en otro diagnóstico

**Anexo 3.** Criterios de diagnóstico RegiSCAR puntaje de validación<sup>6</sup>

	No	Sí	Desconocido
Fiebre ( $>$ 38.5°C)	-1	0	-1
Adenopatías palpables ( $>$ 1 cm, en dos o más sitios)	0	1	0
Linfocitos atípicos	0	1	0
Eosinofilia	0		0
Entre 700-1499 o 10-19.9%		1	
Superior a 1500 o al 20%		2	
Erupción cutánea	0		0
> 50% superficie corporal	0	1	0
Al menos 2: edema, infiltración, púrpura o descamación	-1	1	0
Histología sugerente de síndrome DRESS	-1	0	0
Afectación de órganos internos	0		0
Uno		1	
Dos o más		2	
Alivio en más de 15 días	-1	0	-1
Diagnósticos alternativos excluidos por, al menos, tres investigaciones biológicas negativas	0	1	0

Valoración Regiscar:

$\leq$  2: no síndrome DRESS

2 a 3: caso posible

4 a 5: caso probable

$\geq$  5<sup>1</sup> o  $\geq$  6:<sup>3</sup> caso definido

**Anexo 4.** Criterios de diagnóstico RegiSCAR para notificación de casos<sup>7</sup>

1. Hospitalización
2. Reacción sospechosa atribuible al fármaco
3. Exantema (*rash*) cutáneo agudo
4. Afectación de uno o más órganos internos
5. Adenopatías en dos o más sitios
6. Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Criterios de notificación de DRESS  $\geq 3$

Adicional RegiSCAR para inclusión de casos

Idem anterior (1 a 6) + 1 (o más) de las siguientes: anomalías hematológicas (linfocitosis o linfopenia, eosinofilia o plaquetopenia).

Criterios de inclusión de DRESS  $\geq 3$ .

